



Klassierung: 12 p, 10/10

Int. Cl.: C 07 d

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

Gesuchsnr.: 13110/64

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Anmeldungsdatum: 11. Mai 1960, 17% Uhr

Patent erteilt: 15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1966

S

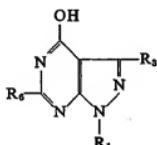
HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolopyrimidine

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



40

45

10

worin R_0 einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen Alkyrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_3 für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkyrest steht und R_1 ein Wasserstoffatom, einen Alkyrest, einen Hydroxalkylrest, einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen höchstens zweikernigen Aryl- oder heterocyclischen Rest bedeutet, oder ihrer Salze.

In den neuen Verbindungen kommen als Alkyreste insbesondere niedere Alkyreste, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)- oder Hexylreste, als Halogenalkylreste oder Hydroxalkylreste beispielsweise Chloräthyl- oder Hydroxyäthylreste und als Oxa-alkylreste z. B. 3-Oxa-pentyl-(5)- oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste in Betracht.

Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylreste sind beispielsweise Cyclopentyl- oder Cyclohexylreste, oder Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste.

Als Aralkyl- oder Arylreste kommen insbesondere Phenylalkylreste, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, oder Phenylreste in Frage,

in denen die aromatischen Kerne Substituenten tragen können, wie niedere Alkyreste oder freie oder substituierte Hydroxy-, Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. In den genannten substituierten Hydroxy-, Mercapo- oder Aminogruppen sind die Substituenten insbesondere solche der obengenannten Art, vor allem niedere Alkyreste, so daß es sich z. B. um Methoxy-, Athoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercaptogruppen, Alkyldioxygruppen, wie Methyledioxygruppen, Mono- oder Di-alkylaminoingruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor-, Chlor- oder Bromatome zu nennen. Die Aralkylreste können mehrere Arylreste enthalten, wie z. B. im Diphenylmethylrest.

Als heterocyclische Reste bzw. Heterocyclalkylreste seien beispielsweise Pyridyl-, Thienyl-, Furyl-, Thienyl- oder Furfurylreste, die im heterocyclischen Rest wie oben für die Arylreste angegeben substituiert sein können, genannt.

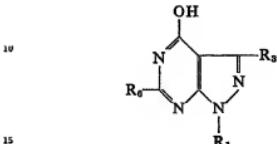
Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen

65

70

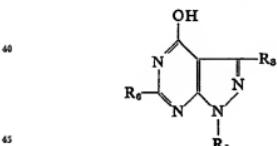
Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

6 Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind Verbindungen der Formel



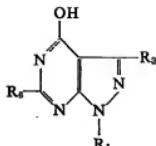
10 und ihre tautomeren Formen und die Salze davon, worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), Pentyl-(2) Pentyl-(3), einem Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, einen Hydroxy-niederalkylrest, wie Chloräthyl, einen Oxaniederalkylrest, wie Chloräthyl, einen Arylniederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, oder einen Arylest, wie Phenylrest, bedeutet, wobei die Aryreste unsubstituiert oder durch Halogenatome, wie Chlor oder Brom, niedere Alkoxygruppen, wie Methoxy oder Athoxy, niedere Alkylreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-tert-Butyl, Methylenedioxygruppen oder Trifluormethylgruppen, mono-, di- oder tri-substituiert sein können, oder einen Pyridylrest darstellt, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl ist und R₃ für einen Aralkyl-, wie einen Phenylniederalkyl-, vor allem Phenylmethylrest, steht, wobei die Aryreste, wie eben gezeigt, substituiert sein können.

20 35 Ferner sind von Bedeutung die Verbindungen der Formel



40 und ihre tautomeren Formen und die Salze davon, worin R₁ einen Niederalkylrest, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), 50 Pentyl-(2), Pentyl-(3), einen Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, einen Halogeneniederalkylrest, wie Chloräthyl, einen Oxaniederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, bedeutet und R₃ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht und R₂ einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen darstellt, z. B. Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Amyl oder Isoamyl bedeutet.

55 Besonders wertvoll sind die Verbindungen der Formel



60 und ihre tautomeren Formen und Salze davon, worin R₁ einen niederen Alkylrest darstellt, R₂ einen niederen Alkylrest oder vor allem Wasserstoff und R₃ einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chloratome, Methoxygruppen, Methylenedioxygruppen, Methylgruppen oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest darstellt.

Zu nennen sind besonders das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,

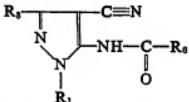
das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,

das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-methoxybenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,

das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxyphenylmethyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und

das 1-Pentyl-(3')-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin und ihre Salze.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen besteht darin, daß man in einem Nitrit der Formel



55 die Nitrilgruppe durch Hydrolyse in die Carbamylgruppe überführt, z. B. durch Behandlung mit Alkalien in Gegenwart von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffsuperoxyd, und das erhaltene Produkt cyclisiert. Dabei kann der Ringschluß gleichzeitig mit der Umwandlung in die Carbamylgruppe erfolgen.

60 Die erhaltenen 4-Hydroxy-pyrazolopyrimidine können in üblicher Weise in ihre Salze mit Basen, z. B. in ihre Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, umgewandelt werden, z. B. durch Lösen in Alkalilösungen. Die Salze ihrerseits lassen sich in die freien Hydroxyverbindungen umwandeln, zweckmäßig durch Behandlung mit Säuren.

65 Die neuen, pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Diese enthalten die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die entrale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial.

Die verfahrensgemäß erhaltenen Endstoffe sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung der in den Schweizer Patenten Nrn. 390 264 und 390 929 beschriebenen 4-Mercapto- oder 4-Aminoverbindungen.

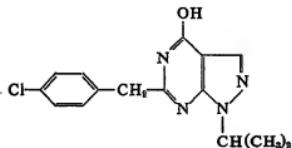
Sofern die beim erfindungsgemäß Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Als Ausgangsstoffe werden gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen.

Im nachfolgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

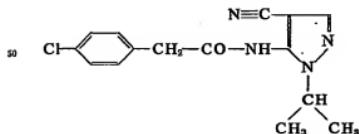
7,95 g 2-Isopropyl-3-(p-chlorphenylacetylarnino)-4-pyrazol-carbonsäure-nitril werden mit 27,2 cm³ 10 %iger Kalilauge und 102 cm³ 3 %igem Wasserstoffsuperoxyd während 10 Stunden auf 70° erwärmt. Anschließend filtriert man die Reaktionslösung und säuert mit 2n Salzsäure auf pH 5 an, worauf sich das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(p-chlorbenzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in farblosen Kristallen vom F. 181–182° ausscheidet.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Isopropyl-3-(p-chlorphenylacetylarnino)-4-pyrazol-carbonsäure-nitril kann wie folgt hergestellt werden:

Zu 45,5 g 2-Isopropyl-3-amino-4-cyano-pyrazol in 325 cm³ abs. Dioxan und 24 cm³ Pyridin gibt man tropfenweise unter Röhren eine Lösung von 55,8 g p-Chlorphenylessigsäurechlorid in 75 cm³ Dioxan bei einer Temperatur zwischen 10–15°. Nach dem Zutropfen röhrt man noch eine Stunde bei 10° und dann noch 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser und 200 cm³ 2n Salzsäure kristallisiert das 2-Isopropyl-3-(p-chlorphenylacetylarnino)-4-pyrazolcarbonsäure-nitril der Formel

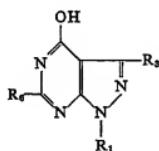


In analoger Weise kann man die folgenden Verbindungen erhalten:

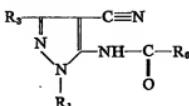
- a) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 165–166° (aus Alkohol).
60
- b) 1-Methyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 236–237° (aus Athanol).
65
- c) 1-Methyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxy-phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 245° (aus Chloroform-Petroläther).
65
- d) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(3',4',5'-trimethoxy-phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 195–196° (aus Alkohol).
70
- e) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-p-äthoxybenzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 175–176° (aus Alkohol).
70
- f) 1-sec-Butyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 154–155° (aus Alkohol).
75
- g) 1-Cyclohexyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 207–208° (aus Alkohol).
75
- h) 1-(3-Pentyl)-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 144–145° (aus abs. Alkohol).
80
- i) 1-Cyclopentyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 189–190° (aus abs. Alkohol).
80
- k) 1-(β -Hydroxy-äthyl)-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 194–195° (aus Alkohol).
85
- l) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-methoxy-benzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 155–158° (aus Alkohol).
90
- m) 1-[1-Äthoxy-butyl-(3')]-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 111–112° (aus Methanol-Wasser).
90
- n) 1-Methyl-4-hydroxy-6-p-chlorbenzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 268–270° (aus Dimethylformamid-Wasser).
95
- o) 1-Methyl-4-hydroxy-6-(2',3'-dimethoxy-phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 190–191° (aus Alkohol).
100
- p) 1-Phenyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 264–265° (aus Chloroform-Petroläther).
100
- q) 4-Hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 235° (aus Chloroform-Petroläther).
105
- r) 1- α -Pyridyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. > 360° (aus Dimethylformamid).
105
- s) 4-Hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 290–292° (aus Athanol).
110
- t) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(o-methoxy-benzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 157–159° (aus Athanol).
110
- u) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-3'-methoxy-phenyl-methyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 150–151° (aus Athanol).
115

- v) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-diphenylmethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 226-227° (aus Äthanol).
- w) 1-[3'-Methyl-butyl-(2')]-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 157-158° (aus Äthanol).
- x) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(α -phenyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 142-143° (aus Alkohol).
- y) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(β -phenyl-ethyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 124-125° (aus Alkohol).
- z) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(m-hydroxy-benzyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 226-227° (aus Alkohol).
- aa) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 175-177° (aus Äthanol).
- bb) 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 114-116° (aus Äthanol).
- cc) 1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin,
F. 146-148° (aus Äther-Petroläther).
- dd) 1-sek.-Butyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin,
F. 115-116° (aus Äther-Petroläther).

PATENTANSPRUCH
Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]-
10 pyrimidinen der Formel



40 worin R₆ einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₃ für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und R₁ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Hydroxalkylrest, einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclalkylrest oder einen höchstens zweikernigen Aryl- oder heterocyclischen Rest bedeutet, oder ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Nitril der Formel



die Nitrilgruppe durch Hydrolyse in die Carbamylgruppe überführt, und das erhaltene Produkt cyclisiert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrolyse durch Behandlung mit Alkalien in Gegenwart von Oxydationsmitteln durchführt.

2. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Oxydationsmittel Wasserstoffsperoxyd verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Hydroxyniederalkylrest, einen Halogen niederalkylrest, einen Oxaniederalkylrest, oder einen gegebenenfalls durch Halogenatome, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkylreste, Methylenedioxygruppen oder Trifluoromethylgruppen mono-, di- oder trisubstituierten Phenylrest, oder einen Pyridylrest, R₃ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R₆ einen gegebenenfalls im Phenylrest durch Halogenatome, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkylreste, Methylenedioxygruppen oder Trifluoromethylgruppen mono-, di- oder trisubstituierten Phenylniederalkylrest bedeutet.

4. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin R₁ einen niederen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Halogen niederalkylrest oder einen Oxaniederalkylrest bedeutet, R₃ für ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und R₆ einen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin R₁ einen Cycloalkylrest oder einen Alkylrest, R₃ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R₆ einen niederen Alkylrest mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Ausgangsstoffen ausgeht, worin R₁ einen niederen Alkylrest, R₃ ein Wasserstoffatom und R₆ einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chloratome, Methoxygruppen, Methylenedioxygruppen, Methylgruppen oder Trifluoromethylgruppen mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest bedeutet.

7. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen ausgeht, worin R₁ den Isopropylrest, R₃ ein Wasserstoffatom und R₆ den p-Chlorbenzylrest bedeutet.